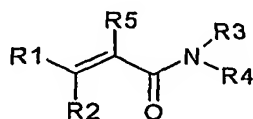


Verfahren zur Herstellung von α,β -ungesättigten Amidverbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von α,β -ungesättigte Amidverbindungen bzw. Verfahren zur Einführung einer α,β -ungesättigten Doppelbindung in Verbindungen, welche eine Amidgruppierung enthalten, indem man die entsprechende gesättigte Amidverbindung in der α,β -Stellung dehydriert.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von α,β -ungesättigten Amidverbindungen der allgemeinen Formel (I):



(I)

worin

R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff; gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen, Phenyl, substituiertem Phenyl, oder mit einer Estergruppe $[-\text{C}(\text{O})\text{OAlkyl}]$ oder einer Amidgruppe $[-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{NHAlkyl}]$, substituiertes lineares oder verzweigtes $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -Alkyl oder $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -Alkenyl; gegebenenfalls mit Halogen substituiertes Phenyl; oder

entweder R_1 oder R_2 einen Rest $\text{Y}-\text{R}_6$; worin

Y Sauerstoff $(-\text{O}-)$; Schwefel $(-\text{S}-)$; $-\text{NR}_7-$; oder Dialkylsilyloxy $[-(\text{Alkyl})_2\text{Si}-\text{O}-]$;

R_6 Wasserstoff, gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen, Phenyl, substituiertem Phenyl oder mit einer Estergruppe $[-\text{C}(\text{O})\text{OAlkyl}]$ oder einer Amidgruppe $[-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2]$ oder

$[-C(O)NHalkyl]$, substituiertes lineares oder verzweigtes (C_1-C_{18}) -Alkyl; gegebenenfalls mit Halogen substituiertes Phenyl;

5 R_7 (C_1-C_{18}) -Alkyl oder $-N(R_6)(R_7)$ einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring;

oder

R_1 zusammen mit R_3 eine direkte Bindung oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_n-$; worin

n eine ganze Zahl von 1 bis 12;

10 oder

R_1 zusammen mit R_2 Cyclohexyliden;

oder

R_1 zusammen mit R_5 und der eingeschlossenen $(C=C)$ -Doppelbindung Cyclohexenyl;

15 oder

R_1 zusammen mit R_5 und der eingeschlossenen $(C=C)$ -Doppelbindung einen Rest eines einfach-ungesättigten bicyclischen Ringes;

20 R_3 Wasserstoff, gegebenenfalls durch Phenyl, Hydroxyl, oder Halogen substituiertes lineares oder verzweigtes (C_1-C_{12}) -Alkyl, welches gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochen ist, (C_5-C_8) -Cycloalkyl oder (C_5-C_8) -Cycloalkenyl, welche gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochen sind; gegebenenfalls
25 durch Halogen oder Hydroxyl substituiertes Phenyl; oder R_3 zusammen mit R_1 eine direkte Bindung oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_n-$;

R_4 eine der Bedeutungen von R_3 , vorzugsweise Wasserstoff, gegebenenfalls durch Phenyl, Hydroxyl, oder Halogen
30 substituiertes lineares oder verzweigtes (C_1-C_{12}) -Alkyl, gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxyl substituiertes Phenyl; oder

-NR₃R₄ einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring;
bedeuten und

R₅ eine der für R₁ oder R₂ als unabhängige Substituenten
angegebenen Bedeutungen hat [d.h. Wasserstoff; gegebenen-
5 falls mit Hydroxy, Halogen, Phenyl, substituiertem Phenyl,
oder mit einer Estergruppe [-C(O)OAlkyl] oder einer Amid-
gruppe [-C(O)NH₂ oder -C(O)NHAlkyl], substituiertes line-
ares oder verzweigtes (C₁-C₁₈)-Alkyl oder (C₁-C₁₈)-Alkenyl;
oder gegebenenfalls mit Halogen substituiertes Phenyl];
10 welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man
(A) in einer Verbindung der allgemeinen Formel (II):



worin R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ entsprechend die oben angegebe-
15 nen Bedeutungen haben und [die Verbindung der Formel (II)]
die entsprechende gesättigte Verbindung darstellt, Schutz-
gruppen einführt, so dass eine Verbindung der allgemeinen
Formel (III) entsteht:



20

worin

R₈ Trialkylsilyl, oder (wenn R₄ = Wasserstoff) zusammen
mit R₉ den Rest -C(O)-(CH₂)_m-C(O)- und
R₉ (wenn R₄ = Wasserstoff) Alkyloxycarbonyl oder Phenyl-
25 oxycarbonyl, vorzugsweise Boc (= tert.-Butyloxycarbo-
nyl); oder Trialkylsilyl, oder zusammen mit R₈ den
Rest -C(O)-(CH₂)_m-C(O)-, und

m 0, 1, 2, oder 3, vorzugsweise 0 oder 1, vorzugsweise
0, bedeuten,
und worin für den Fall, dass in der Verbindung der allge-
meinen Formel (II) Hydroxyl anwesend ist, dieses gegebene-
5 nenfalls mit einer monovalenten Schutzgruppe R_8 und/oder
 R_9 reagiert hat;

(B) die [gemäß Schritt (A)] erhaltene Verbindung in
Gegenwart (i) eines Dehydrierungskatalysators und in
Gegenwart (ii) eines geeigneten Oxidationsmittels, wie
10 gegebenenfalls substituiertem Benzochinon, Allylmethyl-
carbonat, Allylethylcarbonat und/oder Allylpropylcarbonat,
umsetzt, wobei die α,β -Doppelbindung in die α,β -Stellung
eingeführt wird, und

(C) gegebenenfalls anwesende Schutzgruppen R_8 , sowie den
15 Substituent R_9 entfernt.

Als Oxidationsmittel [in Schritt (B)] sind sowohl organi-
sche wie auch anorganische Verbindungen geeignet, welche
aus Palladium-Verbindungen der Oxidationsstufe Null Palla-
dium-Verbindungen der Oxidationsstufe +II ergeben. Bei-
20 spielsweise reagiert Allyl-methyl-carbonat wie aus der
Literatur bekannt (Tetrahedron Letters, Vol 25., No 42,
4783-4786, 1984) durch oxidative Addition an Palladium(0)
zu den entsprechenden Palladium(II) Allyl-Derivaten. Wei-
25 tere derart wirkende Oxidationsmittel sind dem Fachmann
bekannt. Zu erwähnen ist, dass in Schritt (B) gleichzeitig
der über Sauerstoff an die Amideinheit gebundene Substitu-
ent R_8 entfernt wird.

30 R_1 und R_2 bedeuten unabhängig voneinander vorzugsweise
Wasserstoff; gegebenenfalls mit Hydroxy, Phenyl, mit
Halogen oder Hydroxy substituiertem Phenyl, oder mit einer

(C₁₋₄)Alkyl-Estergruppe [-C(O)O(C₁₋₄)Alkyl] oder einer Amidgruppe [-C(O)NH₂] oder (C₁₋₄)Alkyl-Amidgruppe [-C(O)NH(C₁₋₄)Alkyl] substituiertes lineares oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl oder (C₁-C₈)-Alkenyl; gegebenenfalls mit
5 Halogen substituiertes Phenyl; vorzugsweise lineares oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl oder (C₁-C₈)-Alkenyl; Benzyl oder Phenyl.

Vorzugsweise bedeutet R₂ Wasserstoff und R₁ vorzugsweise
10 lineares oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl oder (C₁-C₈)-Alkenyl; Benzyl oder Phenyl oder Y-R₆, wobei für Y-R₆ die im weiteren gegebenen Definitionen und Einschränkungen gelten oder R₁ bedeutet Wasserstoff und R₂ hat die breite (vorgehend für R₁ angegebene) Bedeutung.

15 Bevorzugt sind auch die Bedeutungen, worin R₁ zusammen mit R₃ die direkte Bindung oder einen Rest der Formel -(CH₂)_n- und n eine ganze Zahl von 1 bis 12; oder R₁ zusammen mit R₂ Cyclohexyliden; oder R₁ zusammen mit R₅ Cyclohexenyl,
20 bedeuten.

Bedeutet entweder R₁ oder R₂ einen Rest Y-R₆, so bedeutet darin Y vorzugsweise Sauerstoff (-O-).

25 Bedeuten R₁ zusammen mit R₃ eine direkte Bindung oder einen Rest der Formel -(CH₂)_n-, so bedeutet die Verbindung der Formel (I) vorzugsweise ein Lactam einer omega-Aminofettsäure, beispielsweise der omega-Aminobuttersäure (ω-Butyrolactam), der omega-Aminovaleriansäure (ω-Valerolactam),
30 der omega-Aminocaprinsäure (ω-Caprolactam), oder der omega-Aminolaurinsäure (ω-Laurinolactam), welche gemäss der Verbindung der allgemeinen Formel (I) eine α,β-ungesättigte Doppelbindung aufweisen.

Bedeutet R_1 zusammen mit R_5 und der eingeschlossenen (C=C)-Doppelbindung einen Rest eines einfach ungesättigten bicyclischen Ringes, so ist dies vorzugsweise ein gegebenenfalls durch Hydroxyl oder Amino substituierter Norbornylrest, vorzugsweise einen Norbornylrest.

R_3 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff, gegebenenfalls durch Phenyl substituiertes lineares oder verzweigtes (C_1-C_4)-Alkyl; Cyclohexyl; Phenyl; oder R_3 zusammen mit R_1 eine direkte Bindung oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_n-$.

R_4 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff, gegebenenfalls durch Phenyl substituiertes lineares oder verzweigtes (C_1-C_4)-Alkyl oder Phenyl, vorzugsweise Wasserstoff.

Der Rest $-NR_3R_4$ als heterocyclischer Ring bedeutet vorzugsweise einen Rest von Pyrrolidin oder Piperidin.

R_5 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff, tert.-Butyl oder gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxyl substituiertes Phenyl, vorzugsweise Wasserstoff.

R_6 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff, gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen, Phenyl, mit Halogen substituiertem Phenyl, oder mit einer (C_1-4)-Alkyl-Estergruppe $[-C(O)O(C_1-4)-Alkyl]$ oder einer Amidgruppe $[-C(O)NH_2]$ oder einer (C_1-4)-Alkyl-Amidgruppe $[-C(O)NH(C_1-4)Alkyl]$ substituiertes lineares oder verzweigtes (C_1-C_8)-Alkyl; gegebenenfalls mit Halogen substituiertes Phenyl; vorzugsweise Wasserstoff, gegebenenfalls mit Phenyl, oder mit einer (C_1-4)-Alkyl-Estergruppe oder einer Amidgruppe oder einer (C_1-4)-Alkyl-Amidgruppe substituiertes lineares oder verzweigtes

(C₁-C₈)-Alkyl; oder Phenyl; vorzugsweise Wasserstoff, lineares oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl oder Phenyl.

R₇ bedeutet vorzugsweise (C₁-C₄)-Alkyl. Der Substituent
5 -N(R₆)(R₇) als heterocyclischen Ring bedeutet vorzugsweise einen Rest von Pyrrolidin oder Piperidin.

R₈ bedeutet vorzugsweise Trimethylsilyl, oder zusammen mit
R₉ den Rest -C(O)-(CH₂)_m-C(O)-, worin m 0, 1, 2, oder 3,
10 vorzugsweise 0 oder 1, vorzugsweise Null, bedeutet.

R₉ bedeutet vorzugsweise Boc, Trimethylsilyl, oder zusammen mit R₈ den Rest -C(O)-(CH₂)_m-C(O)-, worin m 0, 1, 2, oder 3, vorzugsweise 0 oder 1, vorzugsweise Null, bedeutet.
15 tet. Vorzugsweise bedeutet R₉ Boc oder zusammen mit R₈ den Rest -C(O)-(CH₂)_m-C(O)-, worin m vorgehend angegebenen Bedeutungen hat, vorzugsweise Boc oder zusammen mit R₈ den Rest -C(O)-C(O)-.

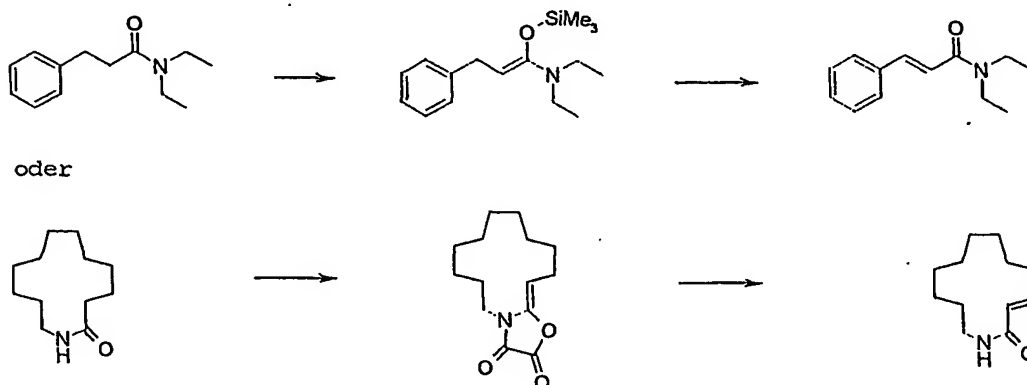
20 R₉ als Alkyloxycarbonyl bedeutet vorzugsweise Isobutyloxycarbonyl, tert.-Butyloxycarbonyl, tert.-Amyloxycarbonyl, Cyclobutyloxycarbonyl, 1-Methylcyclobutyloxycarbonyl, Cyclopentyloxycarbonyl, Cyclohexyloxycarbonyl, 1-Methylcyclohexyl, vorzugsweise tert.-Butyloxycarbonyl.

25

Dialkylsilyl bedeutet vorzugsweise Dimethylsilyl. Trialkylsilyl bedeutet vorzugsweise Trimethylsilyl. Halogen bedeutet vorzugsweise Fluor oder Chlor, vorzugsweise Fluor. Eine Alkyl-Estergruppe bedeutet vorzugsweise eine
30 Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylestergruppe. Eine Alkylamidgruppe bedeutet vorzugsweise eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylamidgruppe.

Verbindungen, welche erfindungsgemäss hergestellt und unter die allgemeine Formel (I) subsumiert werden können sind beispielsweise die entsprechenden α,β -ungesättigten Verbindungen von N,N-Dialkyl-alkylamiden, wie z.B. N,N-Dimethylbutylamid und homologen Verbindungen, oder von den vorgehend erwähnten Lactamen. Weitere Beispiel für die

5 erfindungsgemässe Herstellung sind:



10

Zur Einführung der Schutzgruppe Trialkylsilyl, d.i. zur Silylierung der NH-Gruppe und/oder des Sauerstoffatoms bzw. der OH-Gruppe [gemäss Schritt (A)], verwendet man vorzugsweise ein $(\text{Alkyl})_3\text{Si}(\text{Halogen})$, z.B. $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$, oder

15 Bistrimethylsilyltrihalogenacetamid, Bistrimethylsilylacetamid, Hexamethyldisilazan und/oder Bistrimethylharnstoff, vorzugsweise Bistrimethylsilyltrifluoroacetamid, oder ein Trialkylsilyl-trifluoromethansulfonat, vorzugsweise Trimethylsilyl-trifluoromethansulfonat. Die Re-

20 aktionsbedingungen für die Silylierung sind aus EP 0 473 226 bekannt.

Für die Einführung einer Schutzgruppe, worin R_7 zusammen mit R_8 den Rest $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-$ bedeutet und worin m die

25 vorgehend angegebenen Bedeutungen hat, setzt man die Verbindung der allgemeinen Formel (II) bzw. die Laktamgrup-

pierung [gemäss Schritt (A)] mit dem entsprechenden Di-halogenid, vorzugsweise Oxalylchlorid (Oxalsäurechlorid) oder Malonylchlorid (Malonsäurechlorid) um, wobei Oxalylchlorid bevorzugt ist. Die Reaktionsbedingungen für die
5 Umsetzung mit Oxalylchlorid sind EP 0 428 366 bekannt und sind für die Umsetzung mit Malonylchlorid oder analog reagierender Verbindungen in analoger Weise anzuwenden.

Für die Einführung einer Schutzgruppe, worin R_8 Alkyloxy-carbonyl, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl (Boc) bedeutet, geht
10 man in an sich bekannter Weise vor, indem man die Verbindung der allgemeinen Formel (II) z.B. mit Boc-Anhydrid (Boc-O-Boc) $\{[(CH_3)_3C-O-C(O)]_2-O\}$ oder mit Boc-Carbamat $[(CH_3)_3C-O-C(O)-N(C_{1-4}-Alkyl)_2]$, umsetzt. Dabei steht hier
15 Boc stellvertretend für die anderen gleich reagierenden Verbindungen, das heisst Verbindungen, worin der tert.-Butylrest ersetzt ist durch einen andern gleich reagierenden Rest, wie beispielsweise die genannten Reste tert.-Amyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Solche
20 analogen Reaktionen sind zahlreich in der Fachliteratur beschrieben. Bedeutet R_8 Trialkylsilyl und R_9 Boc, so führt man zuerst die Schutzgruppe Boc ein und silyliert anschliessend.

25 In Schritt (B) wird die gemäss Schritt (A) erhaltene Verbindung in Gegenwart (i) eines Dehydrierungskatalysators und in Gegenwart (ii) eines geeigneten Oxidationsmittels, wie gegebenenfalls substituiertem Benzochinon, Allylmethylcarbonat, Allylethylcarbonat und/oder Allylpropylcarbonat, umgesetzt, wobei die α,β -Doppelbindung in
30 α,β -Stellung eingeführt wird. Der Dehydrierungskatalysator ist vorzugsweise ausgewählt aus Verbindungen (Salze und Komplexe) der Gruppe der Übergangsmetalle des Perioden-

systems der Elemente, insbesondere ausgewählt aus Verbindungen der Metalle der VIII. Gruppe des Periodensystems, insbesondere von Eisen (Fe), Ruthenium (Ru) und Osmium (Os); Cobalt (Co), Rhodium (Rh), und Iridium (Ir); Nickel (Ni), Palladium (Pd) und Platin (Pt) sowie der Gruppe IB, d.h. von Kupfer (Cu), Silber (Ag) und Gold (Au). Bevorzugt sind Verbindungen der Metalle der Gruppe VIII des Periodensystems. Bevorzugt sind insbesondere Verbindungen bzw. Dehydrierungskatalysatoren auf der Basis von Rhodium (Rh), Palladium (Pd) und Platin (Pt). Bevorzugt sind Palladiumverbindungen. Beispiele für solche Palladiumverbindungen sind: Pd(0)-Verbindungen wie Tris(dibenzylidenacetone)di-Palladium-Chloroform-Komplex und Pd(II)-Verbindungen wie PdCl₂, Pd(dppe)₂, [dppe = bis-(1,2-biphenylphosphino)ethane], Pd(dppe)Cl₂, Pd(OAc)₂, Pd(dppe)(OAc)₂, π -Allyl-Pd-Komplexe, vorzugsweise π -Allyl-Pd-chlorid Dimer. Bevorzugt sind Pd(0)-Verbindungen, insbesondere Tris(dibenzylidenacetone)di-Palladium Chloroform-Komplex. Diese Verbindungen, bzw. Salze und Komplexe, sind an sich bekannt und in der Literatur beschrieben worden.

Zur termischen Stabilisierung des Palladium-Komplexes kann ein zusätzlicher Komplexbildner wie 2,2'-Bipyridyl oder 1,10-Phenanthrolin eingesetzt werden, vorzugsweise 2,2'-Bipyridyl.

Als Chinon kann man auch ein substituiertes Chinon verwenden, beispielsweise ein durch C₁₋₄-Alkyl, Halogen, Cyano oder Nitro substituiertes Chinon. Solche Chinone sind an sich bekannt.

Erklärungshalber kann zum Mechanismus der Katalyse angeführt werden, dass eine Pd-Spezies am C-Atom in 2-Stellung

unter Abspaltung der Sauerstoff-Schutzgruppe [z.B. der
-Si(CH₃)₃-Gruppe] addiert. Eine anschliessende beta-
Wasserstoff-Abspaltung am C-Atom in 1-Stellung führt zur
gewünschten Δ¹-Doppelbindung in 1-/2-Stellung, und setzt
5 eine weitere Palladium-Spezies frei, die in den katalyti-
schen Zyklus zurück geführt wird. Hinweise für diesen
Reaktionsmechanismus finden sich in Tetrahydron Letters,
Seite 4783, (1984). Die vorliegende Erfindung ist aber
nicht an diese Erklärung gebunden.

10

In Schritt (C) wird dann die erhaltene Verbindung in die
Verbindung der Formel (I) umgewandelt, indem man die
eingeführten Schutzgruppen entfernt. Dies geschieht vor-
zugsweise durch Behandlung mit einer geeigneten Säure,
15 beispielsweise mit Ameisensäure, Essigsäure und/oder Tri-
fluoressigsäure, vorzugsweise mit Ameisensäure. Methoden
für die Isolierung der Verbindungen der allgemeinen Formel
(I) aus dem Reaktionsgemisch sowie für deren weitere
Reinigung sind dem Fachmann bekannt. Anschliessend können
20 die erhaltene Verbindung weiter verarbeitet werden.

Für das beschriebene Verfahren mit den Schritten (A)-(C)
können als Lösungsmittel zahlreiche organische wasserfreie
Verbindungen verwendet werden, wie beispielsweise Toluol,
25 Benzin, Hexan, Heptan, tert.-Butylalkohol, Diethylether,
Aceton, Benzol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Chloroform,
Dimethylformamid oder Pyridin.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

30

Beispiel 1 (Herstellung eines α,β -ungesättigten Butyramids, d.i. But-2-enoic acid dimethylamide)

Schritt 1A (Herstellung von Butyramid-Silylenolether, d.i. Dimethyl-(1-trimethylsilyloxy-but-1-enyl)-amine)

5 Zu einer Lösung aus 10 g (0.085 Mol) N,N-Dimethylbutyramid und 54 g absolutem Tetrahydrofuran (THF) werden bei einer Innentemperatur von -80°C 46 ml einer 2 molaren (2M) Lithium-diisopropylamid-Lösung (LDA-Lösung) vorsichtig zu
10 dosiert und etwa 1 Stunde bei -70 bis -80°C nachgerührt. Danach werden bei gleicher Innentemperatur 28 g (0.255 Mol) Trimethylchlorsilan zudosiert. Dabei scheidet sich LiCl ab. Nach Zugabe des Silans wird das Kältebad entfernt. Den Ansatz lässt man unter Stickstoff (N_2) über
15 Nacht auf Umgebungstemperatur erwärmen. Bei einer Innentemperatur von $70-90^{\circ}\text{C}$ wird das Reaktionsgemisch unter N_2 -Fluss destilliert, dabei reichern sich ca. 8 g des gewünschten Silylenolethers in der Vorlage an.
 $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , δ): 3.48-3.38 (1H, t); 2.28 (6H, s);
20 1.89-1.72 (2H, m); 0.77 (3H, t); 0.02 (9H, s)

Schritt 1B (Herstellung von α,β -ungesättigtem Butyramid, d.i. But-2-enoic acid dimethylamide)

2 g (8 mMol) des Silylenolethers aus Stufe 1 werden unter
25 Stickstoff mit 16 g absolutem Acetonitril, 2 g Chloroform, 2.9 g (0.024 Mol) Allylmethylcarbonat und 0.16 g (0.16 mMol) des Pd-Katalysators auf Rückflusstemperatur (Innentemperatur $75-80^{\circ}\text{C}$) erwärmt. Bereits beim Erwärmen setzt eine deutlich erkennbare Gasentwicklung ein. Die dunkel-
30 grüne Lösung wird über Nacht gerührt. Die erhaltene schwarze Suspension wird filtriert und unter vermindertem Druck (nur bis $p=80$ mbar) eingeengt. Man erhält ca. 0.9 g ungesättigtes Butyramid.

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , δ): 6.88-6.72 (1H, m); 6.20 (1H, d breit); 3.04 (3H, s); 2.98 (3H, s); 1.78 (3H, d);
MS (+EI): 114 (M+1, 40%); 98 (100%)

- 5 In analoger Art und Weise, wie eben beschrieben, lässt sich 4-Dimethylcarbamoyl-2,2-dimethyl-butyric acid methyl ester in 4-Dimethylcarbamoyl-2,2-dimethyl-but-3-enoic acid methyl ester umwandeln.

- 10 Beispiel 2 (Herstellung von α,β -ungesättigten Valerolactam, d.i. 6-Oxo-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester)

- Schritt 2A (Herstellung von N-bocyliertem Valerolactam, d.i. 2-Oxo-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester)
15 Zu einer Lösung aus 10 g (0.097 Mol) δ -Valerolactam und 44.5 g absolutem THF werden bei einer Innentemperatur von -60°C 55 ml einer 2M LDA-Lösung vorsichtig zudosiert und etwa 1 Stunde bei -60 bis -70°C nachgerührt. Danach tropft
20 man bei gleicher Innentemperatur eine Lösung bestehend aus 22.22 g (0.102 mol) Boc-Anhydrid und 18 g absolutem THF zu und lässt das Reaktionsgemisch über Nacht auf Umgebungstemperatur aufwärmen. Das erhaltene Gemisch wird zu einer Mischung bestehend aus 50 g Toluol und 100 g Wasser gegeben
25 und ca. 30 Minuten gerührt. Die rote, organische Phase wird dreimal mit je 50 g Wasser gewaschen und dann destillativ soweit möglich unter vermindertem Druck eingeeengt. Es resultieren 19 g eines dunklen Öls.

- $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , δ): 3.78-3.55 (2H, t); 2.55-2.42 (2H, t); 1.90-1.72 (4H, m); 1.57-1.48 (9H, s)
30 MS: 199 (M, <1%); 144 (46%); 57 (100%)

Schritt 2B (Herstellung von Boc-Valerolactam-Silylenol-ether, d.i. 6-Trimethylsilyloxy-3,4-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester)

- 5 Zu einer Lösung bestehend aus 12 g (0.052 mol) N-Boc-Valerolactam aus Stufe 1 und 44.5 g absolutem THF werden bei einer Innentemperatur von -60°C 30 ml einer 2M LDA-Lösung vorsichtig zudosiert und etwa 1 Stunde bei -60°C bis -70°C nachgerührt. Danach werden bei gleicher Innentempe-
10 ratur 6.2 g (0.057 mol) Trimethylchlorsilan zugegeben. Dabei scheidet sich LiCl ab. Nach Zugabe des Silans wird das Kältebad entfernt. Den Ansatz lässt man unter N₂ über Nacht auf Umgebungstemperatur erwärmen. Die Reaktionsmischung wird dann in ein Gemisch bestehend aus 50 g Toluol
15 und 50 g Wasser gegossen, kurz gerührt und die organische Phase dreimal mit je 50 g Wasser gewaschen. Nach dem Einengen bleiben 14 g eines klaren Öls im Kolben zurück.
¹H-NMR (200MHz, CDCl₃, δ): 4.12 (1H, t); 3.03 (2H, t); 1.92-1.81 (2H, m); 1.55-1.40 (2H, m); 1.27 (9H, s); 0.01
20 (9H, s)

Schritt 2C (α,β-ungesättigtes Valerolactam, d.i. 6-Oxo-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester)

- 25 2g (0.0074 Mol) des Silylenolethers aus Stufe 2 werden zusammen mit 25 g absolutem Acetonitril, 0.4 g Pd-Katalysator und 0.8 g p-Benzochinon über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene schwarze Reaktionsmischung wird mit
30 50 g 5%iger NaOH-Lösung intensiv gerührt, mit 50g Toluol extrahiert und die organische Phase soweit möglich eingengt. Es bleibt 1 g eines leicht beweglichen, dunklen Öls im Kolben zurück.

^1H -NMR (200MHz, CDCl_3 , δ): 6.82-6.72 (1H, m); 5.97 (1H, d); 3.88 (2H, t); 2.46-2.35 (2H, m); 1.54 (9H, s)

Beispiel 3 (N,N-Diethyl-3-phenyl-acrylamide)

5

Schritt 3A (N,N-Diethyl-(3-phenyl-1-trimethylsilanyloxy-propenyl)-amine)

In 15 ml Tetrahydrofuran werden unter Kühlung (-78°C) 3.3 ml Diisopropylamin vorgelegt und mit 9.25 mL 2.5 M Hexyllithium Lösung versetzt. Nach 30 min werden 4.11 g (20 mmol) N,N-Diethyl-3-phenyl-propionamid zugegeben. Nach weiteren 60 Minuten wurden 7.6 mL Trimethylchlorsilan zugegeben. Über Nacht wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Unter vermindertem Druck (ca. 0.6 mbar) werden destillativ bei $125-128^\circ\text{C}$ 3.55 g (64% der Theorie) N,N-Diethyl-(3-phenyl-1-trimethylsilanyloxy-propenyl)-amine (Zwischenprodukt) erhalten, welches ohne weitere Reinigung im Schritt 2 eingesetzt werden kann.

20

Schritt 3B (N,N-Diethyl-3-phenyl-acrylamide)

Eine Lösung aus 20 mL Acetonitril, 1.35 mL Chloroform, 2.63 ml Allylmethylcarbonat, 0.15 g Tris-(dibenzyliden-aceton)-dipalladium Chloroform Komplex und 2.1 g des eben hergestellten Zwischenproduktes werden über Nacht am Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wird klarfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der verbleibende Rückstand enthält 1.2 g N,N-Diethyl-3-phenyl-acrylamide.

MS (EI): 204 (5%), 203 (M^+ , 35%), 188 (18%), 131 (100%)

30

Beispiel 4 (Azacyclotridec-3-en-2-on)Schritt 4A (4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-Decahydro-1-oxa-3a-aza-cyclopentacyclotridecene-2,3-dione)

- 5 Bei Raumtemperatur wird zu einer Lösung von 19.7 g (0.1 mol) Laurinolactam in 400 mL Toluol 19 g (0.13 mol) Oxa-lylchlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei 55°C gerührt und anschliessend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit 300 mL Heptan kristallisiert. Es
- 10 werden 21.4 g (85% d. Th.) Zwischenprodukt (4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-Decahydro-1-oxa-3a-aza-cyclopentacyclotridecene-2,3-dione) erhalten.
- $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3 , δ): 5.11 (2H, t); 3.73-3.67 (2H, m); 2.25-2.20 (2H, m); 1.70-1.29 (16H, m).
- 15 $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz, CDCl_3 , δ): 156.4; 151.6; 142.0; 40.4; 28.4; 27.4; 26.8; 26.7; 25.9; 25.4; 24.4; 24.1; 23.9.

Schritt 4B (Azacyclotridec-3-en-2-on)

- Ein Gemisch aus 1.0 g (4 mmol) des eben hergestellten
- 20 Zwischenproduktes (4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-Decahydro-1-oxa-3a-aza-cyclopentacyclotridecene-2,3-dione), 1.4 g Allylmethylcarbonat, 5.9 g Chloroform, 0.1 g Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium Chloroform Komplex und 10 mL Acetonitril wird am Rückfluss gekocht. Nach 4 Stunden und
- 25 16 Stunden werden weitere 0.1 g Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium Chloroform Komplex zugegeben. Die Reaktionslösung wird nach 2 Tagen kochen eingengt, in 20 mL Methanol gelöst und bei 0°C mit 8 mmol Natriummethylat (gelöst in 1.5 mL Methanol) während 1 Stunde verrührt, dann im Vakuum
- 30 eingengt. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester verdünnt und mit 1 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird eingengt. Es verbleiben 1,2 g Rückstand bestehend aus 6% Laurinolactam, 5% Azacyclotridec-3-en-2-on,

11% 3-Allyl-azacyclotridecan-2-on, 47% Zwischenprodukt
(4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-Decahydro-1-oxa-3a-aza-cyclo-
pentacyclotridecene-2,3-dione), 25% 14-Allyl-4,5,6,7,8,9,-
10,11,12,13-decahydro-1-oxa-3a-aza-cyclopentacyclotri-
5 decene-2,3-dione und 6% Dibenzylidenaceton. Die Produkte
werden mittels Chromatographie (Kieselgel, Essigsäure-
ethylester/Hexan) getrennt.

Azacyclotridec-3-en-2-on: MS (eI): 195 (M^+ , 18%), 167
(18%), 152 (18%), 150 (20%), 124 (46%), 81 (100%).

10 3-Allyl-azacyclotridecan-2-on: MS (eI): 237 (M^+ , 50%), 207
(38%), 196 (65%), 55 (100%).

14-Allyl-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-decahydro-1-oxa-3a-aza-
cyclopentacyclotridecene-2,3-dione: 1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$,
 δ): 5.5.3 (1H, ddt), 5.09 (1H, d); 5.08 (1H, d); 3.85 (1H,
15 ddd); 3.76 (1H, ddd); 2.57 (1H, dd); 2.49 (1H, dd); 2.56-
1.00 (18H, m).

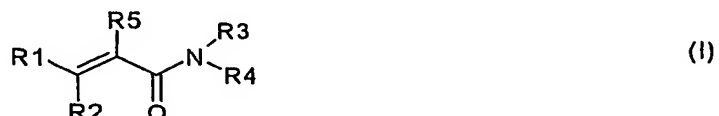
MS (eI): 250 (M^+ -allyl, 80%), 207 (100%).

In analoger Art und Weise lässt sich aus Octahydro-quino-
20 lin-2-on die entsprechende α,β -ungesättigte Verbindung
4a,5,6,7,8,8a-Hexahydro-1H-quinolin-2-on erhalten.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von α,β -ungesättigten Amid-
verbindungen der allgemeinen Formel (I):

5



worin

R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff; gegebenen-
falls mit Hydroxy, Halogen, Phenyl, substituiertem Phenyl,
oder mit einer Estergruppe $[-C(O)OAlkyl]$ oder einer Amid-
gruppe $[-C(O)NH_2$ oder $-C(O)NHAlkyl]$, substituiertes line-
ares oder verzweigtes (C_1-C_{18}) -Alkyl oder (C_1-C_{18}) -Alkenyl;
gegebenenfalls mit Halogen substituiertes Phenyl;

15 oder

entweder R_1 oder R_2 einen Rest $Y-R_6$; worin

Y Sauerstoff $(-O-)$; Schwefel $(-S-)$; $-NR_7-$; oder
Dialkylsilyloxy $[-(Alkyl)_2Si-O-]$;

R_6 Wasserstoff, gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen,
Phenyl, substituiertem Phenyl oder mit einer Estergruppe
[$-C(O)OAlkyl]$ oder einer Amidgruppe $[-C(O)NH_2]$ oder
[$-C(O)NHAlkyl]$, substituiertes lineares oder verzweigtes
 (C_1-C_{18}) -Alkyl; gegebenenfalls mit Halogen substituiertes
Phenyl;

25 R_7 (C_1-C_{18}) -Alkyl oder $-N(R_6)(R_7)$ einen 5- oder 6-gliedri-
gen heterocyclischen Ring;

oder

R_1 zusammen mit R_3 eine direkte Bindung oder einen Rest
der Formel $-(CH_2)_n-$; worin

30 n eine ganze Zahl von 1 bis 12;

oder

R₁ zusammen mit R₂ Cyclohexyliden;

oder

R₁ zusammen mit R₅ und der eingeschlossenen (C=C)-Doppelbindung Cyclohexenyl;

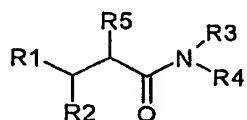
5 oder

R₁ zusammen mit R₅ und der eingeschlossenen (C=C)-Doppelbindung einen Rest eines einfach-ungesättigten Bicyclischen Ringes;

R₃ Wasserstoff, gegebenenfalls durch Phenyl, Hydroxyl, oder Halogen substituiertes lineares oder verzweigtes (C₁-C₁₂)-Alkyl, welches gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochen ist, (C₅-C₈)-Cycloalkyl oder (C₅-C₈)-Cycloalkenyl, welche gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochen sind; gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxyl substituiertes Phenyl; oder R₃ zusammen mit R₁ eine direkte Bindung oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_n-$;

R₄ eine der Bedeutungen von R₃, vorzugsweise Wasserstoff, gegebenenfalls durch Phenyl, Hydroxyl, oder Halogen substituiertes lineares oder verzweigtes (C₁-C₁₂)-Alkyl, gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxyl substituiertes Phenyl; oder -NR₃R₄ einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring; bedeuten und

25 R₅ eine der für R₁ oder R₂ als unabhängige Substituenten angegebenen Bedeutungen hat, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man (A) in einer Verbindung der allgemeinen Formel (II):



(II)

worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 entsprechend die oben angegebenen Bedeutungen haben und [die Verbindung der Formel (II)] die entsprechende gesättigte Verbindung darstellt, Schutzgruppen einführt, so dass eine Verbindung der allgemeinen
 5 Formel (III) entsteht:



worin
 R_8 Trialkylsilyl, oder (wenn R_4 = Wasserstoff) zusammen
 10 mit R_9 den Rest $-C(O)-(CH_2)_m-C(O)-$ und
 R_9 (wenn R_4 = Wasserstoff) Alkyloxycarbonyl oder Phenyl-
 oxycarbonyl, vorzugsweise Boc (= tert.-Butyloxycarbo-
 nyl); oder Trialkylsilyl, oder zusammen mit R_8 den
 Rest $-C(O)-(CH_2)_m-C(O)-$, und
 15 m 0, 1, 2, oder 3, vorzugsweise 0 oder 1, vorzugsweise
 0, bedeuten,
 und worin für den Fall, dass in der Verbindung der allge-
 meinen Formel (II) Hydroxyl anwesend ist, dieses gegeb-
 enfalls mit einer monovalenten Schutzgruppe R_8 und/oder
 20 R_9 reagiert hat;
 (B) die [gemäss Schritt (A)] erhaltene Verbindung in
 Gegenwart (i) eines Dehydrierungskatalysators und in
 Gegenwart (ii) eines geeigneten Oxidationsmittels, wie
 gegebenenfalls substituiertem Benzochinon, Allylmethyl-
 25 carbonat, Allylethylcarbonat und/oder Allylpropylcarbonat,
 umgesetzt, wobei die α,β -Doppelbindung in die α,β -Stellung
 eingeführt wird, und
 (C) gegebenenfalls anwesende Schutzgruppen R_8 , sowie den
 Substituent R_9 entfernt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls mit Hydroxy, Phenyl, mit Halogen oder Hydroxy substituiertem Phenyl, oder mit einer (C_1-4) Alkyl-Estergruppe oder einer Amidgruppe oder (C_1-4) Alkyl-Amidgruppe substituiertes lineares oder verzweigtes (C_1-C_8) -Alkyl oder (C_1-C_8) -Alkenyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiertes Phenyl; vorzugsweise lineares oder verzweigtes (C_1-C_8) -Alkyl oder (C_1-C_8) -Alkenyl, Benzyl oder Phenyl, bedeuten.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_2 Wasserstoff und R_1 lineares oder verzweigtes (C_1-C_8) -Alkyl oder (C_1-C_8) -Alkenyl; Benzyl oder Phenyl oder $Y-R_6$ bedeuten.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 Wasserstoff und R_2 lineares oder verzweigtes (C_1-C_8) -Alkyl oder (C_1-C_8) -Alkenyl; Benzyl oder Phenyl oder $Y-R_6$ bedeuten.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 zusammen mit R_3 die direkte Bindung oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_n-$ und n eine ganze Zahl von 1 bis 12; oder R_1 zusammen mit R_2 Cyclohexyliden; oder R_1 zusammen mit R_5 Cyclohexenyl, bedeuten.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Y (im Rest $Y-R_6$) Sauerstoff bedeutet.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_6 Wasserstoff, gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen, Phenyl, mit Halogen substituiertem Phenyl, oder mit einer

(C₁₋₄)Alkyl-Estergruppe oder einer Amidgruppe oder einer (C₁₋₄)Alkyl-Amidgruppe substituiertes lineares oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl; gegebenenfalls mit Halogen substituiertes Phenyl; vorzugsweise Wasserstoff, gegebenenfalls mit Phenyl, oder mit einer (C₁₋₄)Alkyl-Estergruppe oder einer Amidgruppe oder einer (C₁₋₄)Alkyl-Amidgruppe substituiertes lineares oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl; oder Phenyl; vorzugsweise Wasserstoff, lineares oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl oder Phenyl, bedeutet.

10

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Substituent -N(R₆)(R₇) als heterocyclischen Ring einen Rest von Pyrrolidin oder Piperidin bedeutet.

15

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (II) ein Lactam einer omega-Amino-Fettsäure darstellt, vorzugsweise der omega-Aminobuttersäure, der omega-Aminovaleriansäure, der omega-Aminocaprinsäure, oder der omega-Aminolaurinsäure.

20

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verbindung der Formel (I) R₁ zusammen mit R₅ und der eingeschlossenen (C=C)-Doppelbindung einen Rest eines einfach ungesättigten bicyclischen Ringes bedeuten, vorzugsweise ein gegebenenfalls durch Hydroxyl oder Amino substituierter Norbornylrest, vorzugsweise ein Norbornylrest.

25

11. Verfahren nach eine der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, dass R₃ und R₄ unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls durch Phenyl substituiertes lineares oder verzweigtes (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl; oder der

30

Rest $-NR_3R_4$ einen Rest von Pyrrolidin oder Piperidin bedeuten.

12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
5 dass R_5 Wasserstoff, tert.-Butyl oder gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxyl substituiertes Phenyl, vorzugsweise Wasserstoff; und R_8 Trimethylsilyl oder R_8 zusammen mit R_9 den Rest $-C(O)-(CH_2)_m-C(O)-$; oder R_9 Boc, Trimethylsilyl, oder R_9 zusammen mit R_8 den Rest $-C(O)-(CH_2)_m-C(O)-$, worin
10 m 0, 1, 2, oder 3, vorzugsweise 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet.

13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass R_9 als Alkyloxy-carbonyl Isobutyloxy-carbonyl, tert.-
15 Butyloxy-carbonyl, tert.-Amyloxy-carbonyl, Cyclobutyloxy-carbonyl, 1-Methylcyclobutyloxy-carbonyl, Cyclopentyl-oxy-carbonyl, Cyclohexyloxy-carbonyl, 1-Methylcyclohexyl, vorzugsweise tert.-Butyloxy-carbonyl, bedeutet.

20 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-13, dadurch gekennzeichnet, dass der Dehydrierungskatalysator [in Schritt (B)] ausgewählt ist aus Verbindungen (Salze und Komplexe) der Gruppe der Übergangsmetalle des Periodensystems der Elemente, vorzugsweise aus Verbindungen der
25 Metalle der VIII. Gruppe des Periodensystems, insbesondere von Eisen, Ruthenium und Osmium; Cobalt, Rhodium, und Iridium; Nickel, Palladium und Platin; Kupfer, Silber und Gold vorzugsweise von Verbindungen auf der Basis von Rhodium, Palladium und Platin.

30

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Dehydrierungskatalysator eine Palladiumverbindung darstellt, vorzugsweise eine Pd(0)-Verbindung, vorzugswei-

se einen Tris(dibenzylidenaceton)diPalladium-Chloroform-Komplex oder eine Pd(II)-Verbindung, vorzugsweise PdCl₂, Pd(dppe)₂, Pd(dppe)Cl₂, Pd(OAc)₂, Pd(dppe)(OAc)₂, π-Allyl-Pd-Komplexe, vorzugsweise π-Allyl-Pd-chlorid Dimer.

5

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-15, dadurch gekennzeichnet, dass zur termischen Stabilisierung des Palladium-Komplexes ein zusätzlicher Komplexbildner zugesetzt wird, vorzugsweise 2,2'-Bipyridyl oder 1,10-Phenanthrolin.

10

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass als Chinon ein substituiertes Chinon verwendet wird, vorzugsweise ein durch C₁₋₄-Alkyl, Halogen, Cyano oder Nitro substituiertes Chinon.

15

18. Verbindungen, hergestellt nach einem der Ansprüche 1-17.

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH2004/000408

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C231/12 C07D207/38 C07C233/09

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BHATTACHARYA APURBA ET AL: "Silylation-mediated oxidation of 4-aza-3-ketosteroids with DDQ proceeds via DDQ-substrate adducts" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 110, 1988, pages 3318-3319, XP002179347 ISSN: 0002-7863 Seite 3319, Schema 1: Umsetzung von Verbindung 2 in Verbindung 5; Seite 3319, 1. Spalte, 2. Absatz -----	1-18
Y	EP 0 298 652 A (MERCK & CO INC) 11 January 1989 (1989-01-11) Anspruch 1: Seite 18, Zeilen 45-53; Anspruch 3; Seite 13, Beispiel 3 ----- -/--	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 September 2004

Date of mailing of the international search report

20/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fitz, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH2004/000408

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BROWN H.C. ET AL.: "SELECTIVE REDUCTIONS. V. THE PARTIAL REDUCTION OF TERTIARY AMIDES BY LITHIUM DI- AND TRIETHOXYALUMINOHYDRIDES - A NEW ALDEHYDE SYNTHESIS VIA THE DIMETHYLAMIDES" J. AM. CHEM. SOC., vol. 86, 1964, pages 1089-1095, XP002262813	1-18
X	Seite 1094, Tabelle 5: Crotonamide, N,N-dimethyl; Seite 1093, 2. Spalte, 2. Absatz	18
Y	BAKER J.T. ET AL.: "SYNTHESIS AND PROPERTIES OF PYRROLIN-2-ONES" J. ORG. CHEM., vol. 44, no. 15, 1979, pages 2798-2800, XP002262814	1-18
X	Seite 2798, Verbindungen 1	18
X	CARAMELLA P ET AL: "Cycloaddition of Nitrile Oxides to Cyclic and Acyclic alpha,beta-Unsaturated Amides. Frontier Orbital Interactions and an Unexpected Steric Drift Determine Regiochemistry" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 55, no. 22, 28 May 1999 (1999-05-28), pages 7027-7044, XP004165609 ISSN: 0040-4020 Seite 7029, Verbindungen 5-9; Seite 7037: 2. und 3. Absatz	18
X	HORI K ET AL: "cis-Selective Aziridination of cis- or trans-alpha,beta-Unsaturated Amides Using Diaziridine" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 40, no. 28, 9 July 1999 (1999-07-09), pages 5207-5210, XP004170055 ISSN: 0040-4039 Seiten 5207 und 5208: Verbindungen 2a-2d	18

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/CH2004/000408

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>KANEMASA S ET AL: "dl-Selective Reductive Coupling/Dieckmann Condensation Sequence of alpha,beta-Unsaturated Amides with Samarium(II) Iodide/HMPA. Synthesis of a New Ligand, trans-1,2-Cyclopentanediy1-2,2@?,-biphenol"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 37, no. 47, 18 November 1996 (1996-11-18), pages 8505-8506, XP004068701 ISSN: 0040-4039 Seite 8505: Verbindungen 1 und 2</p>	18
A	<p>EP 0 428 366 A (MERCK & CO INC) 22 May 1991 (1991-05-22) cited in the application Anspruch 1</p>	1,18
A	<p>EP 0 473 226 A (MERCK & CO INC) 4 March 1992 (1992-03-04) cited in the application the whole document</p>	1,18
A	<p>TSUJI J ET AL: "PALLADIUM CATALYZED PREPARATION OF 1pha.-ALLYL ETSRS AND alpha,beta-UNSATURATED ESTERS FROM SATURATED ESTERS VIA THEIR KETENE SILYL ACETALS"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 25, no. 42, 1984, pages 4783-4786, XP002226639 ISSN: 0040-4039 cited in the application page 4785; table 2</p>	1,18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CH2004/000408

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See SUPPLEMENTAL SHEET PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box II.2

In its initial stages, the search yielded a very large number of documents that are prejudicial to the novelty of claim 18. This number is so large that it becomes impossible to identify anything in the claims as a whole for which protection might justifiably be sought. Acrylamide, for example, falls under the scope of protection sought in claim 1. For these reasons it does not appear possible to carry out a meaningful search covering the full range of claim 1. The search was therefore restricted to the compounds as mentioned in pages 10 to 13 of the description.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH2004/000408

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0298652	A	11-01-1989	AT 117317 T 15-02-1995
			AU 608860 B2 18-04-1991
			AU 1845788 A 05-01-1989
			CA 1331601 C 23-08-1994
			CY 1871 A 05-04-1996
			DE 3852790 D1 02-03-1995
			DE 3852790 T2 17-08-1995
			DK 58098 A 28-04-1998
			DK 355088 A 24-02-1989
			EP 0298652 A2 11-01-1989
			ES 2066786 T3 16-03-1995
			GR 3015690 T3 31-07-1995
			HK 116695 A 21-07-1995
			IE 64996 B1 04-10-1995
			IL 86821 A 13-05-1993
			JP 1079198 A 24-03-1989
			JP 1992450 C 22-11-1995
			JP 7025791 B 22-03-1995
			KR 9615038 B1 24-10-1996
			NZ 225100 A 25-09-1991
			PT 87777 A ,B 31-05-1989
			ZA 8804610 A 22-02-1989
EP 0428366	A	22-05-1991	US 5021575 A 04-06-1991
			CA 2029859 A1 14-05-1991
			CY 2199 A 08-11-2002
			CY 2079 A 16-10-1998
			DE 69022540 D1 26-10-1995
			DE 69022540 T2 02-05-1996
			DE 69033538 D1 08-06-2000
			DE 69033538 T2 04-01-2001
			EP 0428366 A2 22-05-1991
			EP 0655459 A2 31-05-1995
			HK 1002708 A1 11-09-1998
			JP 1924484 C 25-04-1995
			JP 3206096 A 09-09-1991
			JP 6051718 B 06-07-1994
			LV 12572 A ,B 20-11-2000
EP 0473226	A	04-03-1992	US 5091534 A 25-02-1992
			CA 2049881 A1 28-02-1992
			DE 69121148 D1 05-09-1996
			DE 69121148 T2 06-03-1997
			EP 0473226 A2 04-03-1992
			JP 1988088 C 08-11-1995
			JP 4261194 A 17-09-1992
			JP 7017674 B 01-03-1995
			US 5187278 A 16-02-1993

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C231/12 C07D207/38 C07C233/09

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	BHATTACHARYA APURBA ET AL: "Silylation-mediated oxidation of 4-aza-3-ketosteroids with DDQ proceeds via DDQ-substrate adducts" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, Bd. 110, 1988, Seiten 3318-3319, XP002179347 ISSN: 0002-7863 Seite 3319, Schema 1: Umsetzung von Verbindung 2 in Verbindung 5; Seite 3319, 1. Spalte, 2. Absatz -----	1-18
Y	EP 0 298 652 A (MERCK & CO INC) 11. Januar 1989 (1989-01-11) Anspruch 1: Seite 18, Zeilen 45-53; Anspruch 3; Seite 13, Beispiel 3 ----- -/-	1-18

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. September 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

20/10/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fitz, W

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	BROWN H.C. ET AL.: "SELECTIVE REDUCTIONS. V. THE PARTIAL REDUCTION OF TERTIARY AMIDES BY LITHIUM DI- AND TRIETHOXYALUMINOHYDRIDES - A NEW ALDEHYDE SYNTHESIS VIA THE DIMETHYLAMIDES" J. AM. CHEM. SOC., Bd. 86, 1964, Seiten 1089-1095, XP002262813	1-18
X	Seite 1094, Tabelle 5: Crotonamide, N,N-dimethyl; Seite 1093, 2. Spalte, 2. Absatz	18
Y	BAKER J.T. ET AL.: "SYNTHESIS AND PROPERTIES OF PYRROLIN-2-ONES" J. ORG. CHEM., Bd. 44, Nr. 15, 1979, Seiten 2798-2800, XP002262814	1-18
X	Seite 2798, Verbindungen 1	18
X	CARAMELLA P ET AL: "Cycloaddition of Nitrile Oxides to Cyclic and Acyclic alpha,beta-Unsaturated Amides. Frontier Orbital Interactions and an Unexpected Steric Drift Determine Regiochemistry" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 55, Nr. 22, 28. Mai 1999 (1999-05-28), Seiten 7027-7044, XP004165609 ISSN: 0040-4020 Seite 7029, Verbindungen 5-9; Seite 7037: 2. und 3. Absatz	18
X	HORI K ET AL: "cis-Selective Aziridination of cis- or trans-alpha,beta-Unsaturated Amides Using Diaziridine" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 40, Nr. 28, 9. Juli 1999 (1999-07-09), Seiten 5207-5210, XP004170055 ISSN: 0040-4039 Seiten 5207 und 5208: Verbindungen 2a-2d	18
	-/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>KANEMASA S ET AL: "dl-Selective Reductive Coupling/Dieckmann Condensation Sequence of alpha,beta-Unsaturated Amides with Samarium(II) Iodide/HMPA. Synthesis of a New Ligand, trans-1,2-Cyclopentanediy1-2,2@?,-biphenol"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 37, Nr. 47, 18. November 1996 (1996-11-18), Seiten 8505-8506, XP004068701 ISSN: 0040-4039 Seite 8505: Verbindungen 1 und 2</p>	18
A	<p>EP 0 428 366 A (MERCK & CO INC) 22. Mai 1991 (1991-05-22) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1</p>	1,18
A	<p>EP 0 473 226 A (MERCK & CO INC) 4. März 1992 (1992-03-04) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument</p>	1,18
A	<p>TSUJI J ET AL: "PALLADIUM CATALYZED PREPARATION OF 1pha.-ALLYL ETHERS AND alpha,beta-UNSATURATED ESTERS FROM SATURATED ESTERS VIA THEIR KETENE Silyl ACETALS"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 25, Nr. 42, 1984, Seiten 4783-4786, XP002226639 ISSN: 0040-4039 in der Anmeldung erwähnt Seite 4785; Tabelle 2</p>	1,18

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. —
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: —

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.2

Ansprüche Nr.: -

Die Recherche ergab in ihrer Anfangsphase eine sehr große Zahl von Dokumenten, welche neuheitsschädlich sind für den Patentanspruch 18. Diese Zahl ist so groß, daß sich unmöglich feststellen lässt, für was in der Gesamtheit des Patentanspruchs eventuell nach zu Recht Schutz begehrt werden könnte. So fällt zum Beispiel Acrylamid unter den angestrebten Schutzbereich des Anspruchs 1. Aus diesen Gründen erscheint eine sinnvolle Recherche über den gesamten Bereich des Patentanspruchs 1 unmöglich. Die Recherche wurde daher beschränkt auf:
Die Verbindungen, wie sie in der Beschreibung auf Seiten 10-13 erwähnt sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2004/000408

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0298652	A	11-01-1989	AT 117317 T	15-02-1995
			AU 608860 B2	18-04-1991
			AU 1845788 A	05-01-1989
			CA 1331601 C	23-08-1994
			CY 1871 A	05-04-1996
			DE 3852790 D1	02-03-1995
			DE 3852790 T2	17-08-1995
			DK 58098 A	28-04-1998
			DK 355088 A	24-02-1989
			EP 0298652 A2	11-01-1989
			ES 2066786 T3	16-03-1995
			GR 3015690 T3	31-07-1995
			HK 116695 A	21-07-1995
			IE 64996 B1	04-10-1995
			IL 86821 A	13-05-1993
			JP 1079198 A	24-03-1989
			JP 1992450 C	22-11-1995
			JP 7025791 B	22-03-1995
			KR 9615038 B1	24-10-1996
			NZ 225100 A	25-09-1991
			PT 87777 A ,B	31-05-1989
			ZA 8804610 A	22-02-1989
EP 0428366	A	22-05-1991	US 5021575 A	04-06-1991
			CA 2029859 A1	14-05-1991
			CY 2199 A	08-11-2002
			CY 2079 A	16-10-1998
			DE 69022540 D1	26-10-1995
			DE 69022540 T2	02-05-1996
			DE 69033538 D1	08-06-2000
			DE 69033538 T2	04-01-2001
			EP 0428366 A2	22-05-1991
			EP 0655459 A2	31-05-1995
			HK 1002708 A1	11-09-1998
			JP 1924484 C	25-04-1995
			JP 3206096 A	09-09-1991
			JP 6051718 B	06-07-1994
			LV 12572 A ,B	20-11-2000
EP 0473226	A	04-03-1992	US 5091534 A	25-02-1992
			CA 2049881 A1	28-02-1992
			DE 69121148 D1	05-09-1996
			DE 69121148 T2	06-03-1997
			EP 0473226 A2	04-03-1992
			JP 1988088 C	08-11-1995
			JP 4261194 A	17-09-1992
			JP 7017674 B	01-03-1995
			US 5187278 A	16-02-1993

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Januar 2005 (27.01.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/007618 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 231/12**,
C07D 207/38, C07C 233/09

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2004/000408

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. Juni 2004 (29.06.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
1274/03 21. Juli 2003 (21.07.2003) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **SIEGFRIED GENERICS INTERNATIONAL AG**
[CH/CH]; Untere Brühlstrasse 4, CH-4800 Zofingen (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WEBER, Beat**
[CH/CH]; Wiesenstrasse 4, CH-4800 Zofingen (CH).
SCHÄRER, Norbert [CH/CH]; Rütliweg 8, CH-5036
Oberentfelden (CH). **MÜLLER, Beat-W.** [CH/CH];
Vogesenstr. 31, CH-4106 Therwil (CH).

(74) Anwalt: **BRAUN, André**; Braun & Partner, Reussstrasse
14, CH-4054 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

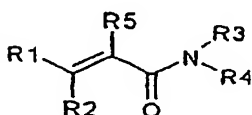
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

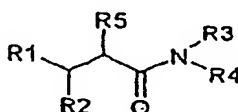
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCTION OF \$G(A),G(B)\$-UNSATURATED AMIDE COMPOUNDS

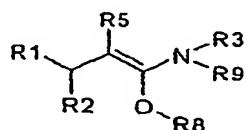
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON α , β -UNGESÄTTIGTEN AMIDVERBINDUNGEN



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: The invention relates to a
method for production of α,β -unsaturated
amide compounds of general formula
(I): whereby (A) a protective group is
introduced into a molecule of general
formula (II) to give a compound of formula
(III), (B) the compound obtained is reacted
in the presence of (i) a dehydrogenation
catalyst and (ii) a suitable oxidation agent
and (C) the protective groups are removed.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur
Herstellung von α , β -ungesättigten Amidverbindungen der allgemeinen Formel (I): indem man (A) in einer Verbindung der
allgemeinen Formel (II): Schutzgruppen einführt, so dass eine Verbindung der allgemeinen Formel (III) entsteht: (B) die erhaltene
Verbindung in Gegenwart (i) eines Dehydrierungskatalysators und (ii) eines geeigneten Oxidationsmittels, umsetzt, und (C) die
Schutzgruppen entfernt.

WO 2005/007618 A1